# Ueber die physiologischen Eigenschaften des Bulbocapninum hydrochloricum.

---

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

**ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE**

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

AM 1. NOVEMBER 1892

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

ALFRED MODE

AUS BERLIN

---

**OPPONENTEN:** Hr. Dr. med. F. Bock
„ „ „ M. Hirsch
„ Dd. „ W. Kramm

---

BERLIN
C. VOGT'T BUCHDRUCKEREI (E. EBERING)
Linkstrasse 16.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535713_0001

Seinen Eltern

und

seinem Onkel, Herrn Gustav Mode,

zugeeignet.

Die Gattung Corydalis (griech.: = Haubenlerche) aus der Familie der Fumariaceae ist mehrfach chemisch untersucht worden: es handelte sich dabei um die Wurzelknollen der Corydalis cava Schw. (s. Bulbocapnus cavus Bern. s. Corydalis bulbosa Pers. s. Corydalis tuberosa Dec.), der Corydalis solida Sm. (s. Bulbocapnus digitatus Bernh. s. Corydalis digitata s. Corydalis bulbosa Dec.) und der Corydalis intermedia Mer. (s. Corydalis fabacea). „Es ist eine in Elsenbrüchen Deutschlands einheimische, perennirende Pflanze. Sie treibt rundliche Knollen von $^1/_2$ — 3“ im Durchmesser, aussen sind sie graubraun, innen blassgelb, getrocknet grünlich gelb, zuerst ganz dicht, später hohl. Der feste Theil der Knollen besteht aus einem amylumreichen Parenchym, in welchem einzelne Gefässbündel stehen.“ (Berg, Pharmacognosie. Berlin 1852.)

Der erste Forscher auf diesem Gebiet war Wackenroder. (Kastner's Archiv IV, 423.) Er entdeckte 1826 in den Wurzelknollen von Bulbocapnus cavus (Bernh.) ein Alkaloid, welches er Corydalin nannte. Dasselbe krystallisirte in ungefärbten Prismen. Die Lösung der Salze in Wasser und Alkohol zeigte eine gelblich grüne Farbe. Concentrirte Salpetersäure löste jenes Alkaloid unter Bildung einer blutrothen Farbe auf. Daneben fand er ein grünes Harz, weiches, widerlich schmeckendes Fett, Apfelsäure, an die das Alkaloid gebunden war, Pflanzeneiweiss und Stärke.

Aehnliche Resultate erhielten Peschier (Pharmak. Centralbl. 1830, p. 404) und Winckler (dass. 1832, p. 301) der letztere erhielt es aus den frischen Wurzelknollen). Döbereiner stellte zuerst (Arch. d. Pharm. 1838. XIII, 62) auf elementaranalytischem Wege die Formel des Corydalins auf: $C^{34}$ $H^{44}$ $N^2$ $O^{10,5}$; Ruickholdt (Arch. d. Pharm. 1837. XLIX, 139) fand die Formel $C^{45}$ $H^{54}$ $N^2$ $O^{18}$; Ludwig, der diese Untersuchungen fortsetzte, gab dem Corydalin die Formel $C^{25}$ $H^{30}$ $NO^{10}$.

Müller (Vierteljschr. f. pr. Pharm. VIII, 4) konnte keine Krystallisation erzielen, er gab zuerst den Schmelzpunkt bei 70 ° an; das Alkaloid sollte sich in Salpetersäure mit gelber Farbe lösen. Er gab die Zusammensetzung $C^{92}$ $H^{58}$ $N^2$ $O^{14}$ an; Leube (Ebendas. IX, 4) fand ein ähnliches Resultat: er vereinfachte die Formel auf $C^{46}$ $H^{29}$ $NO^7$.

Wicke (Ann. Chem. Pharm. 137, p. 274), der die Überzeugung hatte, dass die von seinen Vorgängern gewonnene Substanz keine reine sei, stellte ein Alkaloid aus den trockenen Wurzeln der Corydalis cava (der Radix Aristolochiae cavae s. rotundae des Handels) durch Fällung mit wolframsaurem Natron dar; dasselbe krystallisirte theils in kurzen Prismen theils in feinen Nadeln. Durch Ammoniak wurde die Substanz aus den Lösungen ihrer Salze ausgefällt und war alsdann ziemlich leicht in Aether löslich. In reinem Zustande war sie in Alkohol schwer löslich. Die Lösung sah farblos aus und reagirte stark alkalisch. In Wasser war das Alkaloid unlöslich. Den Schmelzpunkt setzte W. auf 130 ° fest. Die geschmolzene Masse sah braunroth aus und zersetzte sich bei 180 °. Das Alkaloid war an sich geschmacklos, dagegen schmeckten Lösungen in Alkohol oder Säuren bitter. Durch Gerbsäure war es fällbar. Aus den Lösungen wurde es durch kohlensaure und ätzende Alkalien gefällt. Es erwies sich als wasserfrei: es bildete mit Schwefelcyankalium, Quecksilberchlorid, Jodkali weisse Niederschläge. Die Formel der Substanz

war $C_{18}$ $H_{19}$ $NO_4$. Von den verschiedenen Salzen seien die salzsauren erwähnt: es waren deren zwei; das eine war wasserfrei: $C_{18}$ $H_{19}$ $NO_4$, HCl und nicht krystallisirbar, das andere enthielt ausserdem 5 Moleküle Krystallwasser. Die Salze waren in Wasser leicht löslich, besonders in warmem, und reagirten neutral.

Später hat Adermann (Jnaug. Dissert. Dorpat, 1890) die Wurzelknollen der Corydalis cava analysirt: er fand 4 Alkaloide, von denen er zwei genauer untersuchte: dem einen gab er die Constitution $C_{20}$ $H_{23}$ $NO_4$ und stellte es mit dem Hydroberberin in Parallele; den Schmelzpunkt gab er bei 138° an. Die zweite Base nannte er Corydalin mit der Formel $C_{22}$ $H_{23}$ $NO_4$ und dem Schmelzpunkt 160°.

In jüngster Zeit haben Freund und Josephy das Trommsdorf'sche Präparat aus den Wurzelknollen von Corydalis cava, welches den Namen Corydalin führt, analysirt. Ihrer vorläufigen Mittheilung (Ber. d. dtsch. chem. Ges. XXV, 13.) entnehme ich die nachstehenden Angaben.

Das Trommsdorf'sche Corydalin wird folgendermaassen gewonnen. Die mit Spiritus versetzten Knollen werden abfiltrirt; der nach Destillation des Alkohols erhaltene, vom Harz befreite, schwachsauer reagirende Rückstand wird mit Ammoniak versetzt, die abgeschiedene Base mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abdestillation des Aethers krystallisirt ein bei 160° schmelzender Körper aus. Dieser wird mit concentrirter Mutterlauge versetzt und ergiebt zahlreiche Krystalle, die mit Alkohol noch gereinigt werden. Dieses sogen. Corydalin schmilzt bei 126—130°.

Freund und Josephy kamen nun zu dem Ergebniss, dass das Trommsdorf'sche Corydalin aus mindestens drei verschiedenen Basen besteht.

Der ersten Base, welche etwa 60 % des Präparates ausmacht und welche bei 133—134° schmilzt, gaben sie nach dem Vorgange von Dobbie und Lauder den Namen Corydalin. Diese letzteren haben (Journ. chem. 1892,244)

nämlich gleichzeitig ein ähnliches Präparat aus der Schuchard'schen Fabrik benutzt und stellten einen bei 134,5° schmelzenden Körper mit der Formel $C_{22}$ $H_{28}$ $NO_4$ dar, welchen sie mit dem bei 138° schmelzenden Alkaloid Adermann's identificirten.

Freund und Josephy geben ihrem Körper die Formel $C_{22}$ $H_{27}$ $NO_4$.

Die zweite Base, welche Freund und Josephy fanden, ist etwa zu 20—30 % in dem Trommsdorf'schen Präparat enthalten. Sie gaben ihm den Namen Bulbocapnin, die Formel $C_{34}$ $H_{36}$ $N_2$ $O_7$, den Schmelzpunkt 198/199°. Es krystallisirt leicht und ist in überschüssigem Alkohol löslich; es wird durch diese Eigenschaft leicht von dem ersten Alkaloid, welches zum Unterschied von dem Wicke'schen Körper in Alkohol schwer löslich ist, getrennt.

Freund und Josephy stellen ihr Bulbocapnin mit einem von Reichwald (Pharm. Ztg. 406. 1889) ebenfalls aus der Corydalis cava gewonnenen Alkaloid mit der Formel $C_{20}$ $H_{19}$ $NO_2$ in Parallele.

Bulbocapnin, aus absolutem Alkohol umkrystallisirt, giebt bei 120° kein Wasser ab. Seine Salzen leiten F. und J. von einer um 2 Moleküle ärmeren Base ab. Das Bulbocapnin vereinigt sich mit 2 Aequivalenten der Säure und ist eine bitertiäre Base.

Analysirt wurden bisher das salzsaure, das Platindoppelsalz, das Brom- und Jodhydrat.

Diese beiden Substanzen, Corydalin und Bulbocapnin, machen die Hauptmenge aus und finden sich in allen Trommsdorf'schen Präparaten.

Einer dritten Base $C_{23}$ $H_{23}$ $NO_5$ gaben Freund und Josephy den Namen Corycavin, sie schmilzt bei 156—160°, ist in geringen Mengen vorhanden und bei der Bearbeitung der Drogue aus ätherischer Lösung zu gewinnen.

Eine vierte noch nicht weiter untersuchte Base war in Alkalien löslich und schmolz bei 205- 207°.

Die Wicke'schen und Adermann'schen Substanzen sind nach Freund und Josephy ein Gemisch mehrerer Basen.

In neuester Zeit hat Birsmann über denselben Gegenstand Studien angestellt. (Inaug. Diss. Dorpat 1882.)

Während nun die chemischen Arbeiten, wie wir sehen, ziemlich zahlreich und mannigfaltig sind, habe ich über Untersuchungen der physiologischen Eigenschaften der Präparate Corydalis cava etc. nichts ermitteln können. Die Werke von Berg (Pharmacognosie. Berlin 1852) und Husemann-Hilger (die Pflanzenstoffe Bd. II. Berlin 1884) geben ebenfalls nur über die Chemie, dagegen gar nicht über die physiologische und toxicologische Bedeutung der Corydalispräparate Auskunft.

Den Zusammenstellungen von Freund und Josephy entnehme ich, dass die Wurzelknollen der Corydalis cava früher in der Tierarzneikunde (als Wurmmittel?) Verwendung fanden. Andererseits thun Erdmann und Hertwig (Thierärztl. Arzneiverordnungen, 5. Aufl. Berlin, 1891) der Corydalis keine Erwähnung.

Hieran schliesse ich die unklaren Angaben, die ich in dem „Kreutterbuch Andreae Matthioli, bearbeitet von Joachimo Camerario, Nürnberg, 1526" fand, dass „das Kraut der Corydalis s. Split s. Herba Sclavonica sehr in dem Grimmen gerühmt wurde. Die bitter schmeckende Wurzel, in Wein gesotten, brauchte man zu den Krankheiten des Hauptes und der Nerven, ferner zu dem Zittern, Schmerzen und Lähmen der Glieder."

Auf Anregung des Herrn Dr. Langgaard habe ich experimentelle Untersuchungen über die physiologischen Eigenschaften des salzsauren Salzes des Bulbocapnins angestellt. Doch bemerke ich schon hier, dass das Material, welches mir in liebenswürdigster Weise von den Herren Dr. Freund und Josephy zur Verfügung gestellt wurde, leider nicht ausreichte, um die Versuche in dem gewünschten Umfange auszuführen.

Das Bulbocapninum, hydrochloricum ist ein grauweisses, asbestartig aussehendes, matt glänzendes Pulver, in dem man deutlich kleine, feine Nadeln unterscheiden kann. Es ist in kaltem Wasser sehr schwer, in der Wärme bis zur Siedehitze leichter löslich. Doch fallen einige Zeit nach dem Erkalten die Krystalle allmählich wieder aus und sinken zu Boden. Ich habe daher zu jedem Versuche frische Lösungen bereitet.

Herrn Josephy verdanke ich die Mittheilung, dass das Bulbocapninum hydrochloricum in ganz verdünnten Lösungen mit Spuren von Salpetersäure eine Rothfärbung giebt, die allerdings je nach dem Grade der Verdünnung an Intensität variirt. Da indess auch der normale Harn sowohl des Kaninchens wie des Menschen mit geringen Mengen Salpetersäure eine ähnliche Reaction zeigt, so ist an einen etwaigen Nachweis des Bulbocapnin. hydrochlor. im Harn auf diese Weise nicht zu denken.

Die Lösungen, welche ich zu meinen Versuchen benutzte, enthielten 1 und 2 Theile Bulb. auf 100 Aqua destillata. Sie zeigten eine gelblich grüne Farbe.

Die Versuche wurden sowohl an Kaltblütern, Fröschen, als auch an Warmblütern, Kaninchen, angestellt.

Wirkung auf Kaltblüter.

Das Intoxicationsbild, welches Frösche nach subcutanen Injectionen darboten, ist das folgende. Zunächst wurde eine leichte Parese bemerkbar, die Bewegungen wurden träger und schwerfälliger; dann traten ganz unvermittelt starke tetanische Zuckungen auf; dieselben erfolgten sowohl spontan wie auch reflectorisch. Gleichzeitig trat dauernde und vollkommene Aufhebung der willkürlichen Bewegungen ein. Dagegen blieb die Reflexerregbarkeit längere Zeit bestehen. Ferner trat allmählich eine Herabsetzung der Herzthätigkeit sowohl in Bezug auf Frequenz wie Intensität ein.

Zur Erläuterung des eben Gesagten mögen hier zwei Versuchsprotokolle folgen.

I. 18. VI. 1892. Ein kleiner Frosch wird 1 Uhr 51 Min. auf ein Korkbrett gespannt und das Herz durch Abpräpariren des Sternums freigelegt. Pulsz. 70.

| Zeit | Pulszahl | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 1 Uhr 59 Min. | 66 | |
| 2 - 1 - | 70 | |
| 2 - 5 - | | Injection von 0,01 Bulbocapninum hydrochlor. in 1 ccm Wasser unter die Haut des rechten Oberschenkels. |
| 2 - 6 - | 68 | Beweglichkeit vorhanden. |
| 2 - 8 - | 60 | |
| 2 - 9 - | 64 | |
| 2 - 11 - | 62 | |
| 2 - 14 - | 60 | |
| 2 - 20 - | 58 | |
| 2 - 30 - | 58 | Beweglichkeit vorhanden. |
| 2 - 36 - | 56 | Herzbewegung etwas unregelmässig. |
| 2 - 41 - | 50 | Beugungsfähigkeit der Extremitäten erhalten. |
| 2 - 51 - | 48 | |
| 2 - 52 - | 52 | |
| 2 - 54 - | 50 | |
| 3 - 12 - | 50 | |
| 3 - 21 | 52 | |
| 3 - 24 - | 48 | Auf Reize durch Stechen reagirt der Frosch mit Streckung der hinteren Extremitäten, vermag sie aber nicht wieder zu beugen. |
| 3 - 31 | | Zeitweise grosse Unruhe. Starke tetanische Zuckungen, ohne dass die gestreckten Extremitäten wieder gebeugt werden. |
| 3 - 31 | | Ventrikelcontraction erfolgt in Absätzen, ist minder ausgiebig, wurmförmig. |

| | | |
|---|---|---|
| 3 Uhr 36 Min. | 40 | einzelne spontane tetanische Zuckungen sämmtlicher Extremitäten. |
| 3 - 43 - | 30 | Die Ventrikelcontraction erfolgt in 3 Absätzen, Bewegungen bedeutend geschwächt. Auf Stiche und andere Reize reagirt das Thier nicht. Athmung hat völlig ausgesetzt. Nur gelegentlich bei Berührung der oberen Extremitäten werden Athembewegungen ausgelöst. |
| 3 - 54 - | 32 | Bei Berührung der Umgebung wird eine Zuckung der oberen Extremität ausgelöst, desgleichen Athembewegungen. |
| 3 - 56 - | 34 | |
| 4 - 10 - | 28 | Bei Reizung der Bauchgegend schwache Bewegungen des Mundes und der Extremitäten. |

Nach 2 Tagen wird das Herz in der Diastole stillstehend gefunden.

II. 15. VI. Einem Frosch von mittlerer Grösse wird 0,01 Bulbocapnin. hydrochl. in 1 ccm Aqua destillata

12 Uhr 43 Min. in den Rückenlymphsack injicirt. Das Thier zeigt bei der Injection keine Erregung.

12 - 50 - Auf Reize, die in Stechen und Zwicken bestehen, reagirt es, jedoch nicht immer und dann etwas träge, so z. B. wenn man ihm die Schenkel ausstreckt, zieht es sie nur langsam zurück. Stiche an Nase und Hintertheil erträgt es ohne merkliche Reaction. Reize in den Nasenlöchern sind ihm empfindlicher. Von Zeit zu Zeit energischer Widerstand. Fluchtversuche.

1 - 13 - Das Thier vermag sich nicht mehr aufrecht zu

erhalten, zeigt besonders wenig Empfindlichkeit an den Schenkeln. Herzthätigkeit — das Herz wird zu diesem Zwecke durch Abtragen des Sternums freigelegt — ist schwach; Contraction nicht ausgiebig; Pulszahl 44.

1 Uhr 59 Min. Der Frosch lässt sich auf den Rücken legen und ausstrecken ohne Widerstand zu leisten, Stiche sind ihm weniger unangenehm als Druck mit den Fingern.

2 - 4 - Von Zeit zu Zeit starke spontane tetanische Zuckungen sämmtlicher Extremitäten. Die Schenkel werden nicht wieder gebeugt. Bringt man dieselben in Beugestellung und beklopft sie, so werden sie unter schnellender Bewegung heftig gestreckt.
Völlige Aufhebung der willkürlichen Bewegung.

2 - 18 - Pulszahl 28.

2 - 26 - - 24. Die Ventrikelcontraction erfolgt schwächer, unregelmässig, in zwei Absätzen. Die Reflexerregbarkeit ist stark herabgesetzt.

2 - 45 - Pulszahl 28, Herzbewegung regelmässiger. Keine Reaction.

Faradisation des peripherischen Stumpfes des durchschnittenen N. Ischiadicus dexter löst Zuckungen des betreffenden Unterschenkels aus; dasselbe wird linkerseits beobachtet.

Die leichte Lähmung trat hier nach $1^1/_2$ resp. $^1/_2$ Stunde, tetanische Zuckungen nach $1^3/_4$ resp. 1 Stunde, gleichzeitig Aufhebung der willkürlichen Bewegungen, auf. Die Pulsfrequenz ging in Versuch I innerhalb 2 Stunden von 70 auf 28 Schläge in der Minute herab; eine deutliche Verminderung der Intensität der Herzbewegung erfolgte nach $1^3/_4$ Stunde resp. 23 Minuten.

In dem zweiten Versuche hatte die Faradisation der Nn. Ischiadici Contractionen der Unterschenkelmuskulatur zur Folge, während doch die allgemeine willkürliche Bewegung aufgehoben war; es blieb demnach die Erregbarkeit der peripherischen Nervenendigungen erhalten.

Es ergiebt sich daraus, dass die Einwirkung des Alkaloids centraler Natur ist. Es blieb jedoch die Frage offen, ob nicht neben der centralen auch eine peripherische Einwirkung statt hat. Diese Frage beantworten die nächsten Protokolle.

III. 20. VI. Einem mittelgrossen Frosch wird die linke Arteria iliaca unterbunden und

9 Uhr 40 Min. 0,01 Bulb. hydrochl. in 1 ccm Wasser in den Brustlymphsack injicirt.

9 - 45 - Das Thier sitzt aufrecht und springt umher.

9 - 50 - Das linke Bein wird mit Mühe und langsam nachgezogen. Zeitweise bleibt es auf Reize völlig reactionslos.

Auch das rechte Bein lässt sich das Thier ausstrecken, ohne es regelmässig und sofort wieder zurückzuziehen.

10 - Das Thier lässt sich auf den Rücken legen; es vermag nicht sich aufzurichten.

10 - 10 - Auf den Bauch gelegt, lässt es sich die Beine ausstrecken, ohne sie sofort zurückzuziehen.

10 - 16 - Auf den Rücken gelegt, vermag es nur durch Streckbewegungen sich etwas von der Unterlage zu erheben, um sofort wieder zurückzufallen. Als es wieder auf den Bauch gelegt wird, spontan starke tetanische Zuckungen mit Streckung der hinteren Extremitäten, während das Thier auf den Vorderbeinen ruht. Beide Schenkel sind gleich stark gestreckt.

10 Uhr 18 Min. Versuche ich die Schenkel zu beugen, so werden beide unter schnellender Bewegung heftig gestreckt.
Athmung setzt aus.

10 - 20 - Von Zeit zu Zeit starke spontane tetanische Zuckungen, dieselben werden auch durch Reiz erzielt.

10 - 25 - Das Thier lässt sich die Beine beugen, ohne sie wieder auszustrecken. Rechts werden einigemal unvollständige Streckbewegungen beobachtet.

10 - 28 - Cornealreflex sehr träge. Das Thier lässt sich in jede Stellung bringen, ohne anders als durch träge, spärliche und unregelmässige Zuckungen zu reagiren.

10 - 30 - Der Cornealreflex fehlt. Doch löst die Berührung der Cornea Zuckungen der Extremitäten aus.

IIIa. 21. VI. Einem Frosch von mittlerer Grösse wird die linke Art. iliaca unterbunden.

1 Uhr 39 Min. Injection von 0,01 Bulb. in 1 ccm $H^2O$ in den Brustlymphsack.

1 - 55 - leichte Parese des linken Beins: das Thier schleppt dasselbe nach, vermag es jedoch zu beugen, wenn auch langsamer als das rechte, und vermag zu hüpfen. Auch die Reizbarkeit des linken Schenkels ist geringer, aber noch erhalten.

2 - 3 - Der Frosch lässt das linke Bein dauernd in schlaffer, halb gebeugter Haltung.

2 - 6 - Der Frosch leistet auf Reize kräftig Abwehr; doch liegt er meist platt auf dem Bauche. Auf den Rücken lässt er sich nicht legen.

2 - 10 - Starke tetanische Zuckungen theils spontan theils durch geringe Reize (Erschütterung

des Tisches) ausgelöst. Dauernde gleichmässige Streckung beider Beine.

2 Uhr 13 Min. Das Thier lässt die Beine beugen, doch kommen wiederholt Streckbewegungen zu Stande. Cornealreflex erhalten.

2 - 23 - Das Thier lässt sich auf den Rücken legen. Beide Beine in gleicher Weise halbgebeugt.

2 - 28 - Einzelne geringe Zuckungen theils spontan theils auf Reiz. Athmungsfrequenz und -ausgiebigkeit sehr herabgesetzt. In Minuten langen Intervallen von verschiedener Länge erfolgen schwache, noch eben sichtbare Respirationsbewegungen. Es werden die Nn. ischiadici freigelegt und mit Inductionsströmen gereizt. Ein wesentlicher Unterschied in der Erregbarkeit beider Nerven wird nicht constatirt.

Beide Schenkel reagirten also, obgleich links die A. iliaca unterbunden wurde, ganz gleichmässig. Ein ähnliches Resultat hatte der nächste Versuch.

IV. 22. VI. Einem mittelgrossen Frosch wird die linke Art. iliaca unterbunden und 11 Uhr 40 Min. beide Nn. ischiadici durchschnitten.

Injection von 0,01 Bulb. in 1 ccm. $H_2O$.

11 Uhr 40 Min. beide Nn. ischiadici durchschnitten. Injection von 0,01 Bulb. in 1 ccm $H_2O$.

12 - 1 - Die freigelegten peripherischen Stümpfe der Ischiadici werden mit Inductionsströmen gereizt. Es ergiebt sich, dass der rechte Unterschenkel noch bei einem Rollenstande von 60 cm, der linke bei 70 cm Entfernung zuckt. Bei Versuchen, den Frosch auf den Rücken zu legen, leistet derselbe heftigen Widerstand.

12 - 20 - Starke tetanische Zuckungen erfolgen spontan und ergreifen beide Oberschenkel gleich-

mässig. Das Thier lässt sich auf den Rücken legen. Zeitweise Opisthotonus.

12 Uhr 30 Min Erregbarkeit des Cornealreflexes herabgesetzt. Der Frosch liegt platt auf dem Bauch. Ab und zu lösen Berührungen der Vorderbeine oder der Oberschenkel Contractionen aus.

12 - 35 - Das Thier lässt sich die Beine beugen; reiz man es sodann, so werden die Beine unr vollkommen gestreckt uud zwar rechts stärker als links, indem links nur zuckende Bewegungen erfolgen.

12 - 45 - Rechts erfolgt die Streckbewegung in ausgiebiger Weise. Die oberen Extremitäten werden gebeugt gehalten, lassen sich ausstrecken, werden aber nach einiger Zeit langsam gebeugt.

1 - Wiederholung der faradischen Prüfung. Rechts Zuckungen bei Rollenabstand von 63 cm, links von 70 cm.

Zuckungen, wenn man die Oberschenkel reizt.

2 - 40 - Herz schlägt noch. Frosch vollkommen schlaff; man vermag keine Reactionen mehr auszulösen. Die Weichen sind eingezogen.

2 - 50 - Faradisation rechts Zuckungen bei 74 cm
„ links „ „ 45 „

3 - „ rechts „ „ 49 „
„ links „ „ 41 „
Rollenabstand.

4 - 21 - Herzthätigkeit noch erhalten, aber sehr verlangsamt.

Auch hier blieb die Erregbarkeit der Ischiadici ziemlich gleich auf beiden Seiten und nahm auch nach der Injection nicht ab, während auch hier die anderen Intoxi-

cationserscheinungen sehr ausgeprägt waren. Im Gegentheil nahm hier die Erregbarkeit des linken Beines, an dem die Iliaca unterbunden war, in der letzten Zeit in höherem Maasse ab, was wohl aus der Aufhebung der Circulation erklärt werden kann. Ich schliesse daraus, woran auch bei dem Versuch II. zu denken war, dass die lähmende Wirkung des Bulbocapnins keine peripherische, sondern eine rein centrale ist.

Die bisherigen Versuche waren mit Injectionen von 1 cg Bulbocapnin ausgeführt. Ich lasse jetzt einen Versuch mit der doppelten Dose folgen.

V. 23. VI. Einem mittelgrossen Frosch werden

4 Uhr 10 Min. 0,02 Bulb. hydrochl. in 1 ccm Wasser in den Rückenlymphsack injicirt.

4 - 14 - Das rechte Bein wird nachgeschleppt.

4 - 18 - Spontane starke tetanische Zuckungen tonischer Art; auf Reiz wird ebenfalls Tetanus ausgelöst.

4 - 23 - 10 tetanische Zuckungen in der Minute, welche den ganzen Körper ergreifen, und denen mehrfach kleinere Zuckungen, besonders der grossen Zehe vorangehen. Cornealreflex fehlt beiderseits. Das Thier liegt lang ausgestreckt auf dem Bauch. Erschütterungen des Tisches, Kneipen der Schenkel lösen allgemeinen Tetanus aus.

4 - 30 - Das Thier lässt sich auf den Rücken legen. Das Maul ist unbeweglich, weit geöffnet; wird es zugedrückt, so öffnet es sich langsam wieder. Keine spontanen Zuckungen. Werden die Beine passiv gekrümmt, so erfolgt auf accessorischem Reiz Streckung derselben. Athmungsbewegungen nicht wahrnehmbar.

4 - 38 - Bei Freilegung des Herzens werden mehrere Zuckungen der oberen Extremität ausgelöst.

4 Uhr 39 Min. Pulszahl 48. Ab und zu tetanische Streck-Bewegungen des ganzen Körpers, bes. auf Reiz (Erschütterung des Tisches) erfolgend.
4 - 40 - Das Maul lässt sich schliessen, ohne sich wieder zu öffnen.
4 - 48 - Zuckungen, während deren das Maul wieder dauernd spontan geöffnet wird.
4 - 51 - Pulszahl 36. Herzcontraction wurmförmig, nicht ergiebig. Zuckungen bei Bewegungen in der Umgebung des Thieres, welche den Tisch erschüttern.
5 - 6 - Pulszahl 40.
5 - 33 - Pulszahl 38. Reactionäre Zuckungen bestehen fort. Doch sind die Muskeln bedeutend schlaffer geworden.

Es erfolgten hier schon 8 Minuten nach der Injection die ersten Intoxicationsphänomene: ausserordentlich lebhafte und schnell aufeinander folgende tetanische Zuckungen, nach 20 Minuten Aussetzen der Athmung. Auch eine Verminderung der Herzkraft, allerdings nicht in dem den übrigen Erscheinungen entsprechenden Maasse, war bemerkbar.

Auffallend war hier, dass die tetanischen Zuckungen während der ganzen Beobachtungszeit auftraten. Ein Erschlaffungsstadium trat hier sehr spät ein.

In dem folgenden Versuche sind die Wirkungen der verdreifachten Anfangsdose dargestellt.

VI. 25. VI. 2. Einem mittelgrossen Frosch wird 12 Uhr 10 Min. das Herz freigelegt. Es ergiebt sich die folgende Pulsfrequenztabelle:

| Zeit | Pulszahl | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 12 Uhr 30 Min. | 60 | |
| 12 - 34 - | | Injection von 0,03 : 3 ccm Wasser in den linken Schenkel. Das Thier ist beweglich, reagirt gut. |
| 12 - 39 - | 58 | |
| 1 - 45 - | 54 | |

| Zeit | Pulszahl | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 12 Uhr 49 Min. | 50 | |
| 12 - 50 - | 48 | |
| 12 - 55 - | 40 | |
| 12 - 58 - | 38 | |
| 12 - 59 - | 42 | |
| 2 - 46 - | 28 | Ab und zu tetanische Zuckungen spontan und reflectorisch. Der linke Oberschenkel, in den die Injection gemacht ist, ist völlig gestreckt und starr. Der rechte ist völlig schlaff und passiv vollständig beweglich. Die Zuckungen umfassen den Rumpf, die oberen Extremitäten und das rechte Bein. |
| 3 - 2 - | 28 | Vollkommene Lähmung. Das Thier ist vollkommen reactionslos. Keine Zuckungen. |
| 5 - 53 - | | Schwache, noch eben bemerkbare Herzbewegung, sehr verlangsamt und unvollständig, oberflächlich. Das rechte Bein ist ganz schlaff, das linke starr. |
| 5 - 58 - | 6—7. | Alle 10-12 Secunden erfolgt eine Doppelbewegung, die nur die Herzbasis betrifft. |
| 7 - 20 - | | Herz steht still in der Diastole. Reize bleiben erfolglos. |

Während hier die tetanischen Zuckungen später eintraten, folgte ihnen das Stadium der completen Lähmung sehr schnell. Am meisten fällt hier der Einfluss auf die Herzthätigkeit auf. Erst bei dieser Dose gelang es mir, einen Stillstand der Herzthätigkeit schon nach 7 Stunden festzustellen. Dagegen fiel schon nach 2 Stunden die Pulsfrequenz von 60 auf 28, und nach 5 Stunden war es

schwer, überhaupt eine Bewegung des Herzens festzustellen, so langsam und schwach arbeitete der Ventrikel.

### Wirkung auf Warmblüter.

Die Wirkungen des Bulbocapninum hydrochloricum auf Kaninchen war denjenigen auf Frösche im Ganzen ähnlich. Auch bei ihnen traten mehrfach tetanische Zuckungen, selbst einmal Opisthotonus (vgl. Versuch XIV) auf. Doch gehörten dazu weit grössere Dosen, obwohl nur junge Thiere von 900—1700 g Gewicht verwandt wurden. Auch dann waren die Erscheinungen fast durchweg nur vorübergehender Natur. Fast regelmässig erholten sich die Thiere nach Gaben von 0,08, 0,1, selbst 0,2 der Substanz, die theils subcutan theils intravenös beigebracht wurden, sehr bald so vollständig, dass sie einen vollkommen normalen Eindruck machten.

Der folgende Versuch soll das eben Gesagte erläutern:

VII. 16. VI. Einem jungen 900 g schweren Kaninchen werden

1 Uhr 7 Min. 0,03 Bulb. hydrochl. in 3 ccm Aqua destill. in die Rückenhaut injicirt. Das Thier ist während der Injection sehr unruhig. Im Allgemeinen bleibt es, wenn man es nicht reizt, still zusammengekauert liegen.

1 - 35 - Athmung erscheint oberflächlicher und verlangsamt (88). Beweglichkeit völlig intact. Cornealreflex erhalten. Ohren blass.

2 - 40 - Athmung 72. Puls 240. Es werden nochmals 5 ccm einer gleichen Lösung in die Rückenhaut des Thieres injicirt. Schon nach der ersten Spritze leichte Parese des rechten Schenkels, nach der zweiten Parese der rechten Vorderextremität. Die linke hintere Extremität lässt sich das

Thier ausstrecken, ohne sie sofort zurückzuziehen.

2 Uhr 55 Min. Athmung 76. Puls 157.

3 - - Der rechte Schenkel wird nachgeschleppt.

3 - 8 - Puls 160. Ungeschickte Bewegungen des Thieres. Pupillarreflex erhalten. Reize, die man auf die Hinterbeine ausübt, werden reactionslos ertragen.

Nach 18 Stunden wird das Thier todt im Käfig gefunden.

Section ergiebt: Herz: linker Ventrikel contrahirt, rechter schlaff. Herzbeutel leer. Lungen collabirt, lufthaltig, mässig blutreich. Leber gross, blutreich, zeigt zahlreiche gelbe Flecke, welche von Entozoënhaufen herrühren. Blase enthält 8 ccm hellgelben, nur wenig getrübten Harns. Nieren normal.

Hier erzeugten demnach 0,08 g der Substanz subcutan injicirt nur leichte Parese, keinen Tetanus; Puls- und Athmungsfrequenz gingen deutlich in 1½ Stunden herunter. Alle diese Erscheinungen waren jedoch nur transitorischer Art.

Allerdings trat nach 18 Stunden der Tod ein. Indess ist wahrscheinlich der Tod nicht auf eine Wirkung des Bulbocapnins zurückzuführen, da in den späteren Versuchen Dosen selbst bis zu 0,2 keinen Exitus herbeiführten. Diese Annahme ist um so wahrscheinlicher, als der Befund der Leber ein pathologischer war.

Bei dem folgenden Thier wurden intravenöse Injectionen gemacht. Dieselben betrugen im Ganzen 0,1 der Substanz.

VIII. Einem jungen 1420 g schweren Kaninchen werden 0,1 : 10 ccm $H_2O$, in 10 Dosen vertheilt, in die vorher freigelegte linke Vena jugularis communis injicirt. Es ergab sich die folgende Puls- und Athmungsfrequenztabelle.

| Zeit | Puls-zahl | Resp. Frequenz | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 1 Uhr 5 Min. | 212 | 72—80 | |
| 2 - | 204 | 72 | |
| 2 - 20 - | | | Einführung einer Canüle in die V. Iugul. comm. |
| 2 - 23 - | | | 1. Injection = 0,01 : 1 ccm. Stürmische Bewegung des Thieres. |
| 2 - 25 - | 204 | 66 | |
| 2 - 29 - | 204 | 60 | |
| 2 - 32 - | | | 2. Injection. |
| 2 - 35 - | 180 | 66 | |
| 2 - 38 - | 210 | 60 | |
| 2 - 41 - | | | 3. Injection. |
| 2 - 45 - | | 100 | |
| 2 - 45 - | 216 | 54 | |
| 2 - 48 - | 180 | 54 | |
| 2 - 51 - | 198 | 48 | |
| 2 - 58 - | | | 4. Injection: Starkes Zittern des Thieres, keine Lähmungserscheinungen. |
| 3 - | 188 | 52 | Respiration unregelmässig. |
| 3 - 6 - | 192 | | |
| 3 - 10 - | | | 5. Injection. |
| 3 - 16 - | 196 | 48 | unregelm. Respiration. |
| 3 - 18 - | 184 | 48 | |
| 3 - 38 - | 200 | 56 | |
| 3 - 42 - | 192 | 51 | unregelm. Athmung. |
| 3 - 44 - | 200 | 120 | 6. und 7. Injection: Athmung plötzlich beschleunigt. Unruhe des Thieres. Zuckungen. |
| 3 - 47 - | 192 | 48 | Zittern. Krampfhafte Zuckungen des ganzen Körpers. |
| 3 - 50 - | 180 | 80 | 8. Injection. |
| 3 - 53 - | 172 | 40 | unregelm. Athmung. |
| 3 - 58 - | 184 | 120 | 9. Injection. Zuckungen. |
| 4 - | 168 | 44 | unregelm. Athmung. Im Anschluss an einzelne respiratorische Bewegungen Zuckungen. |
| 4 - 5 - | 164 | 84 | 10. Injection. Krampfhafte Zuckungen. |
| 4 - 12 - | unregelmässig. | | Starke Krämpfe. |

| Zeit | Puls-zahl | Resp. Frequenz | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 4 Uhr 28 Min. | 200—240 | 180 | unregelm. Athmung. Zuckungen. Naht der Wunde. Das Thier verräth grosse Schwäche, liegt auf dem Bauch, vermag sich nicht auf den Extremitäten, die es halb gebeugt hält, aufzurichten. Auf den Rücken lässt es sich nicht legen. |
| 4 - 38 - | | | Wird in den Käfig gesetzt. Es vermag sich zweckmässig zu bewegen, sitzt aufrecht, athmet nicht mehr mit den Flanken; keine zitternden Bewegungen. |

Auch an den folgenden Tagen macht es einen durchaus normalen Eindruck.

Die schon erwähnten Symptome traten auch hier hervor: leichte Parese, dann vor allem starke Krämpfe, welche nach einer Stunde, d. h. erst nach der 7. Injection, nachdem im ganzen 0,07 der Substanz injicirt worden waren, zuerst auftraten. Aber sämmtliche Erscheinungen waren nach dem Aussetzen der Injectionen von so kurzer Dauer, dass das Thier z. B. im Stande war, eine halbe Stunde nach der letzten Injection, lebhaften Widerstand zu leisten bei dem Versuche, es auf den Rücken zu legen. Sämmtliche übrige Intoxicationserscheinungen, waren zu dieser Zeit verschwunden; so waren auch Puls- und Athmungsfrequenz, welche im Ganzen durch die Injectionen jedesmal eine Herabsetzung erlitten hatten, wieder zur Norm zurückgekehrt.

Ich gehe jetzt zur Beschreibung der Blutdruckversuche über. Subcutane Injectionen hatten keine deutlich erkennbaren Wirkungen auf den Blutdruck.

Dagegen lieferten die Versuche mit intravenöser Injection, ein deutliches unter sich gleichmässiges Resultat, welches weiter unten angegeben werden wird.

Ich lasse hier zunächst das Protokoll der subcutanen Injectionen folgen.

XV. 10. VIII. Kaninchen 1260 g schwer. In die Carotis wird eine Glascanüle eingebunden und mit dem Hüertle'schen Gummimanometer in Verbindung gebracht. Subcutane Injectionen von im Ganzen 0,1 in 5 ccm in die Bauchhaut in 5 Dosen vertheilt.

| Zeit | Respir. | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 10 Uhr 48 Min. | 48 | | | |
| 11 - 10 - | 52 | | | Ende der Operation. |
| 11 - 12 - | | 264 | 94—105 | |
| 11 - 15 - | | 264 | 92—117 | |
| 11 - 17 - | | 264 | 88—104 | 1. Injection = 0,01: 1 ccm |
| | | 288 | 83—94 | |
| | | 276 | 90—98 | |
| 11 - 20 - | | 252 | 84—98 | |
| | | 264 | 81—90 | 2. Injection. |
| 11 - 22 - | 50 | | | |
| 11 - 26 - | | 252 | 87—98 | 3. Injection. |
| | | 252 | 83—94 | |
| | | 252 | 82—98 | Zuckungen. |
| 11 - 29 - | | 264 | 88—102 | 4. Injection. Zuckungen |
| | | 252 | 78—90 | |
| | | 250 | 86—98 | |
| 11 - 31 - | | 264 | 82—92 | |
| 11 - 35 - | | 240 | 82—90 | |
| 1 - 26 - | | 264 | 90—98 | |
| 1 - 30 - | 50 | | | Blutdruck gesunken. Zitternde Athembewegung |
| 1 - 33 - | | 276 | 89—96 | an allen Extremitäten Zittern. Unregelmässige Respiration. |
| 1 - 35 - | 56 | | | Tetanische Zuckungen. |
| 2 - 8 - | | 252 | 86—103 | |
| 2 - 12 - | 52 | 840 | 86—100 | 5. Injection. |
| | | 240 | 75—90 | |
| 2 - 15 - | | 240 | 90—105 | Tetanus. |
| 2 - 20 - | | 240 | 85—96 | |
| 2 - 28 - | | 240 | 86—100 | |
| | | 204 | 72—85 | |

| Zeit | Respir. | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 2 - 29 - | | | | Starke Zuckungen. Sinkendes Blutdrucks. |
| 2 - 32 - | | 216 | 88—92 | |
| 2 - 35 - | | 216 | 85—102 | |
| 3 - | | | | Der entleerte Urin ist hell. gelb und klar. |

Hier waren die Einwirkungen der Injectionen auf den Blutdruck kaum bemerkbar, die Pulsfrequenz nahm etwas deutlicher ab, ging jedoch erst in 3 Stunden von 264 auf 216 Pulsschläge herab, nachdem das Thier 5 Injectionen d. h. 0,1 der Substanz bekommen hatte. Tetanus trat ziemlich spät, geraume Zeit nach der 4. Injection auf. Eine Veränderung der Respirationszahl war nicht nachweisbar.

Weit wirksamer auf den Blutdruck erwiesen sich die intravenösen Injectionen.

IX. 1. VII. Ein 1670 g schweres Kaninchen; in die Carotis wird eine Glaskanüle eingebunden und mit dem Hüertle'schen Gummimanometer in Verbindung gebracht. Intravenöse Injectionen von im Ganzen 0,1 : 10 ccm, in 10 Dosen eingetheilt.

| Zeit | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck in Quecksilber mm. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 4 Uhr 21 Min. | 212 | 70—100 | normal |
| 4 - 25 - | 219 | 70—90 | normal |
| 4 - 28 - | 222 | 68—88 | kurz vor |
| | | 68—90 | während |
| | | 60—85 | nach der 1. Injection (= 0,01 : 1 ccm) in die V. Iugularis communis. |
| 4 - 31 - | 217 | 72—90 | vor |
| | | 62—86 | während |
| | | 59—86 | nach der 2. Injection. |
| 4 - 32 - | 232 | 74—98 | |
| 4 - 34 - | 204 | 74—98 | vor |
| | 220 | 58—88 | nach der 3. Injection. |
| 4 34,5 - | 210 | 76—94 | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 4 - 35 - | 200 | 72—88 | vor |
| | 220 | 52—82 | nach der 4. Injection. |
| 4 - 35,5 - | 196 | 75—95 | |
| 4 - 36 - | 210 | 74—92 | vor |
| | | 75—95 | während |
| | 266 | 54—84 | nach der 5. Injection. |
| 4 - 37 - | 200 | 84—98 | vor |
| | 230 | 56—78 | nach der 6. Injection. |
| 4 - 39 - | | | 7. Injection. |
| 4 - 40 - | | | 8. „ |
| 4 - 42 - | 210 | 90—130 | Deutliche Rückstosselevation. |
| 4 - 43,5 - | 180 | 85—115 | |
| 4 - 44 - | 170 | 78—98 | vor |
| | 180 | 84—102 | während |
| | 168 | 84—102 | nach der 9. Injection. |
| 4 - 51 - | | | 10. Injection. Blutdruckabfall bemerkbar. |
| 4 - 52 - | 190 | 65—85 | |
| 5 - 16 - | 220 | 76—98 | |
| 5 - 24 - | 220 | 76—102 | |

X. 12. VII. Kaninchen 1500 g schwer. In die Carotis wird eine Glaskanüle eingebunden und mit dem Hüertle'schen Gummimanometer in Verbindung gesetzt. Injectionen von im Ganzen 0,1 : 10 ccm in die V. jugularis comm. in 10 Dosen vertheilt.

| Zeit | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 3 Uhr 10 Min. | 260 | 77—85 | Normal. |
| 3 - 14 - | 300 | 80—87 | „ |
| 3 - 15 - | 300 | 79—87 | „ |
| 3 - 18 - | 255 | 76—84 | vor |
| | 270 | 73—80 | während |
| | 270 | 74—83 | nach der 1. Injection deutliche Rückstosselevation. |
| 3 - 20 - | 270 | 54—60 | vor |
| | | 54—60 | während |
| | | 53—58 | nach der 2. Injection. |
| 3 - 30-32 - | | | 3.—5. Injection. |
| 3 - 33 - | 270 | 67—84 | ungleichmässige Curve. |
| 3 - 35 - | 270 | 78—83 | |

| Zeit | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 3 Uhr 38-40 Min. | | | 6.—8. Injection: nach jeder Injection Sinken und neues Ansteigen des Druckes. |
| 3 - 42 - | 300 | 85—95 | |
| 3 - 45 - | 150 | 88—110 | vor |
| | ? | 78—95 | während |
| | | 75—93 | nach der 9. Injection. Pulsfrequenz unregelmässig. Deutliche Rückstosselevation. |
| 3 - 48 - | | | 10. Injection: obgleich keine Curve abgenommen wird, ist ein Sinken des Schreibhebels deutlich bemerkbar. |
| 3 - 49 - | 300 | 70—97 | die Curve steigt langsam wieder an. |
| 5 - 40 - | 270 | 65—84 | Deutliche Rückstosselevation. |
| 5 - 45 - | | 67—75. | |

Fast regelmässig erfolgte sehr bald nach, oft schon während der intravenösen Injectionen ( = 0,01 : 1ccm) ein deutlicher Abfall der Blutdruckcurve. Die Differenzen waren sehr verschieden: sie betrugen 5—20 mm (IX), selbst 50 mm (XI), 60 mm (XIV), 70 mm (XIV) und einmal sogar 80 mm (XII) Quecksilberdruck. Sehr bald jedoch stieg der Blutdruck nicht nur bis zur Norm zurück, sondern häufig noch darüber hinaus.

Dagegen liess sich eine gesetzmässige Beziehung zwischen Pulszahl und Injection nicht feststellen. Indess blieb die Pulsfrequenz in den seltensten Fällen sich gleich. häufig trat Pulsbeschleunigung, noch häufiger Pulsverlangsamung während und nach der Injection ein: diese Schwankungen, welche zuweilen bedeutende waren, kehrten ebenfalls bald zur Norm zurück. In ähnlicher Weise verhielt sich die Höhe der Pulswelle: selten blieb sie gleich: meist wurde sie höher oder kürzer.

Die Respirationsfrequenz wurde im Ganzen meist ver-

ändert. Doch trat nach einer Anzahl von Injectionen starke Dyspnö auf. Die Athmung wurde laut, keuchend und mühsam. In Verbindung damit traten einigemal verschieden starke tetanische Zuckungen auf (XI, XII, XIII, XIV). Es lag nunmehr die Aufgabe vor, die am Circulationsapparat beobachteten Erscheinungen zu studiren und die Ursache für die Veränderung genauer festzustellen. Leider reichte das mir zu Gebote stehende Material nicht aus, sodass ich genöthigt war, mich auf eine nur geringe Anzahl von Versuchen zu beschränken. Zunächst galt es festzustellen, ob die Veränderungen der Pulsfrequenz und, secundär als Folge derselben, die Aenderung des Blutdrucks von einer Betheiligung des Vagus, sei es central oder peripherisch, abhängig seien.

Um dies zu entscheiden, wurden Versuche (XI—XIV) angestellt, in denen die Vagi nach der Injection durchschnitten wurden, andere, in denen die Vagusendigungen durch Atropin gelähmt wurden:

XI. Kaninchen 1370 g schwer. Blutdruckversuch. Intravenöse Injectionen von 0,16 : 8 ccm, in 8 Dosen vertheilt.

| Zeit | Pulszahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 2 Uhr 5 Min. | 300 | 76—83 | Normal. |
| 2 - 6 - | 300 | 77—84 | „ |
| 2 - 12 - | 300 | 75—90 | vor |
| | 300 | 56—60 | während |
| | 330 | 74—78 | nach der 1. Injection. |
| 2 - 14 - | 300 | 98—106 | |
| 2 - 16 - | 240 | 83—88 | |
| | | 56—60 | 2. Injection. |
| | 270 | 88—93 | |
| 2 - 17 - | 240 | 111—124 | |
| 2 - 18 - | 180 | 107—126 | Starke |
| | 132 | 103—119 | Pulsverlangsamung. |
| 2 - 19 - | 240 | 106—115 | |
| | 240 | 76—84 | 3. Injection. |
| | 240 | 105—113 | |

| Zeit | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 2 - 20 - | 240 | 102—120 | Deutliche Athmungscurve. |
| 2 - 21 - | 300 | 96—116 | 4. Injection. |
| 2 - 24 - | 330 | 58—66 | |
| | 270 | 110—119 | |
| 2 - 27 - | | | Starke Dyspnö. Tetanus. |
| 2 - 28 - | 260 | 114—120 | |
| 2 - 30 - | 240 | 105—112 | 5. Injection. |
| | 270 | 59—62 | Starke anhaltende Blutdrucksenkung. |
| 2 - 33 - | | | heftiger Tetanus. |
| 2 - 35 - | 300 | 105—110 | Thier ruhig. |
| 2 - 38.40 - | | | 6. 7. Injection. Blutdruck sinkt |
| 2 - 41 - | 300 | 80—84 | |
| 2 - 44 - | | | 8. Injection mit deutlichem Sinken des Blutdruckes verbunden; eine Curve wird nicht abgenommen. |
| 2 - 46 - | 300 | 92—95 | |
| 2 - 47 - | | | Durchschneid. beider Vagi. |
| 2 - 48 - | 300 | 112—118 | Deutliche Athmungscurve. |
| 2 - 49 - | 270 | 112—118 | |

XII. 25. VII. Kaninchen 1720 g schwer. Blutdruckversuch. Intravenöse Injection von 8,1:5 ccm in 5 Dosen vertheilt.

| Zeit | Puls-zahl. | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 3 Uhr 15 Min. | 300 | 115—148 | Normal. |
| 3 - 22 - | 330 | 128—140 | „ |
| 3 - 25 - | 330 | 120—130 | vor |
| | 270 | 122—140 | während |
| | 240 | 110—120 | nach der 1. Injection. |
| 3 - 28 - | 210 | 112 135 | |
| 3 - 30 - | 360 | 98—100 | vor |
| | 300 | 90—100 | während |
| | 180 | 118—132 | nach der 2. Injection. |
| 3 - 31 - | 200 | 64- 82 | |
| 3 - 32 - | 280 | 120—160 | Vagusdurchschneidung: Verstärkte Athmungscurve. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 3 - 43 - | 300 | 120—138 | Dispnö. |
| 3 - 45 - | 240 | 120—140 | vor |
| | 240 | 50—60 | während der 3. Inj. starker Tetanus; theilweise tonischer Art. |
| | 240 | 80—85 | nach |
| 3 - 46 - | | | 4. Injection. |
| 3 - 47 - | 300 | 90—108 | Dyspnö. |
| 3 - 50 - | 420 | 110—126 | vor |
| | 300 | 88—98 | während |
| | 300 | 78—96 | nach der 5. Injection. Unregelmässige Curve. |
| 3 - 51 - | 300 | 30—46 | Athmung steht. Blutdruck sinkt rapide. |
| 3 - 52 - | 150 | 23—31 | |
| 3 - 53 - | 150 | 23—33 | Exitus letalis. |
| 3 - 52 - | | | Herz steht in der Diastole still. |

XIII. 5. VIII. Kaninchen 1150 g schwer. Blutdruckversuch. Intravenöse Injectionen von 0,16 : 8 ccm in 8 Dosen vertheilt. Vagusdurchschneidung.

| Zeit | Puls-zahl | Dias. u. systol. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 12 - 25 - | 240 | 86—99 | Normal |
| 12 - 35 - | 240 | 92—102 | " |
| 12 - 38 - | 240 | 91—114 | vor |
| | 260 | 55—70 | während |
| | 200 | 107—118 | nach der 1. Injection (= 0,02 : 1 ccm). Nach mehreren Schwankungen sinkt der Blutdruck, um wieder anzusteigen. |
| 12 - 40 - | 220 | 108—119 | Zuckungen. |
| 12 - 42 - | 220 | 96—106 | |
| 12 - 45 - | 220 | 96—102 | |
| | 240 | 46—54 | 2. Injection. |
| | 140 | 114—128 | Leichter Tetanus. |
| 12 - 52 - | 200 | 92—105 | |
| 12 - 55 - | 200 | 93—108 | |
| | 180 | 45—65 | 3. Injection. |
| | 180 | 115—130 | |
| 12 - 56 - | | | Dyspnö. Tetanus. Blutdruck gestiegen. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 12 Uhr 57 Min. | | | Blutdruck sinkt. |
| 1 - 2 - | 180 | 98—110 | |
| 1 - 3—4 - | 200 | 98—112 | |
| | 192 | 76—84 | 4. Injection. |
| | 220 | 95—109 | |
| 1 - 5 - | 192 | 94—106 | Durchschneidung des rechten Vagus. |
| | 180 | 84—90 | |
| | 200 | 100—110 | Durchschneidung des linken Vagus. |
| 1 - 6 - | 220 | 116—128 | Heftige Dyspnö. Deutliche Athmungscurve. |
| 1 - 8 - | 220 | 127—140 | Laute, keuchende Athmung |
| | 280 | 67—80 | 5. Injection. |
| | 240 | 128—142 | Krämpfe. Respir. 20. |
| 1 - 12 - | 260 | 144—155 | Faradisation des Vagus: das peripherische Ende ist erregbar. |
| | 240 | 140—170 | |
| 1 - 18 - | 240 | 138—146 | Krämpfe. |
| | 240 | 60—76 | 6. Injection. Unregelm. Curve. |
| | 280 | 119—126 | |
| | 240 | 48—64 | 7. Injection. Krämpfe. |
| | 200 | 65—80 | |
| 1 - 19 - | 220 | 84—92 | |
| 1 - 20 - | 210 | 58—66 | 8. Inj. Hohe Pulswellen. |
| | 240 | 60—78 | Respir. steht still, kommt wieder in Gang. |
| 1 - 22 - | 120 | 27—54 | Respir. steht völlig still. |
| 1 - 23 - | | | Exitus. |
| 1 - 29 - | | | Herzbewegungen deutlich sichtbar. |
| 1 - 40 - | | | Ebenso an dem herausgenommenen und entleerten Herzen. |
| 2 - 10 - | | | Herz steht still. |

XIV. Kaninchen 1270 g schwer. Blutdruckversuch. Intravenöse Injection im ganzen = 0,13: 13 ccm in 13 Dosen verteilt. Vagusdurchschneidung. Lähmung des Vagus durch Atropin.

| Zeit | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|
| 12 - 30 - | | | Ende der Operation. |
| 12 - 37 - | 240 | 98—116 | Normal. Deutliche Athmungs-curve. |
| 12 - 45 - | 240 | 100—118 | „ „ „ |
| 12 - 50 - | 240 | 98—119 | |
| | 252 | 78—94 | |
| | 216 | 94—126 | |
| 12 - 52 - | | | Blutdruck gesunken. |
| 12 - 55 - | 270 | 100—112 | |
| | | 86—92 | 2. Injection. |
| | 192 | 104—116 | |
| 12 - 56 - | 204 | 106—122 | |
| 12 - 58 - | 240 | 107—121 | |
| | 216 | 74—86 | 3. Inj. Zuckungen. |
| | 264 | 148 | unregelm. Curve. |
| 1 - 2 - | 232 | 140—148 | |
| | 276 | 96—110 | 4. Inj. Zuckungen. |
| | | 117—128 | |
| 1 - 4 - | 156 | 132—142 | |
| | 218 | 101—109 | 5. Inj. Zuckungen. |
| | 264 | 122—134 | |
| 1 - 10 - | 240 | 119—126 | |
| | 264 | 112—117 | 6. Inj. Zuckungen. |
| | 216 | 104—112 | |
| | 240 | 79—84 | 7. Inj. Zuckungen. |
| | 264 | 104—110 | |
| 1 - 27 | | | 8. Inj. Auch ohne Curve deutlich ein Sinken des Blutdrucks bemerkbar. |
| 1 - 28 - | | | 9. Inject. Dasselbe. Der Blutdruck steigt wieder. |
| 1 - 30 - | 270 | 95—100 | Starker Tetanus, zeitweise Opisthotonus. |
| 1 - 31 - | | | Status idem. bes. deutlich an den Hinterbeinen. |
| 1 - 32 - | 270 | 92—96 | Ruhe. Dyspnö. Cornealreflex erhalten. Athmung frequenter. |
| 1 - 35 - | 280 | 110—114 | |
| 1 - 46 - | 300 | 96—100 | 10. Injection. |

| Zeit | Pulszahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|
| 1 - 54 - | 280 | 114—120 | Durchschneidung beider Vagi. Keuchende laute Athmung. |
| 1 - 55 - | | 50 | Faradisation des peripher. Vagusstumpfes. |
| 1 - 56 - | 276 | 107—112 | |
| 2 - | | | 11. Injection. |
| 2 - 6 - | | | Atropininjection (0,01). |
| 2 - 8 - | | | Faradisation des Vagus ergiebt völlige Lähmung desselben. |
| 2 9 - | | | Blutdruck stark gesunken. |
| 2 - 11 - | 280 | 108—114 | |
| | 300 | 90—95 | 12. Injection. |
| | 260 | 103—108 | |
| 2 - 24 - | 270 | 110—114 | |
| | 300 | 89—92 | 13. Inj. Niedrige Pulswelle. |
| | 280 | 90—95 | |

Die Versuche haben ergeben, dass durch alle Eingriffe, die mit dem Vagus vorgenommen wurden, eine Aenderung in dem Character der Pulsfrequenz und Blutdruckcurve gegenüber derjenigen bei intacten Vagis nicht hervorgerufen wird. Wohl hatte nach mehreren Injectionen die Durchschneidung der Vagi eine Pulsbeschleunigung mit der entsprechenden Blutdrucksteigerung zur Folge; bei weiteren Injectionen traten dann aber genau dieselben Erscheinungen wie bei intacten Vagis auf. Auch Atropininjectionen änderten an dem Bilde nichts.

Ferner ergaben die Reizungsversuche zu verschiedenen Zeiten der Wirkung, dass die Vagi ihre normale Erregbarkeit bewahrt hatten. Auf jede Reizung erfolgte zunächst Pulsverlangsamung und Pulsstillstand mit Sinken des Blutdrucks.

Aus alledem geht hervor, dass der Vagus durch die Injectionen nicht in Mitleidenschaft gezogen wird.

Wie oben erwähnt, erfolgte bei jeder Injection entweder während derselben oder unmittelbar nachher ein

mehr oder weniger starkes Sinken des Blutdrucks mit nachfolgendem Ansteigen meistens bis über die Norm.

Diejenigen Factoren, welche hierfür noch in Frage kommen können, können folgende sein: 1. directe Wirkung auf das Herz, 2. Aenderungen der Gefässspannung und zwar entweder durch Einwirkung auf das vasomatorische Centrum oder auf die peripherischen Endigungen der Gefässnerven oder auf die Gefässmuskulatur selbst.

Dies zu entscheiden, stellte ich einige Versuche an, in denen ich das vasomotorische Centrum durch Lähmung mittelst Chloralhydrats ausschaltete.

Ich lasse die beiden Versuchsprotokolle hier folgen.

XVI. 13. X. Kaninchen 1260 g schwer. Tracheotomie. Blutdruckversuch. Einführung von 1,15 Chloralhydrat in 10 % wässriger Lösung mittelst der Schlundsonde. Intravenöse Injectionen einer 2 % Lösung von Bulb. hydrochl. von im Ganzen 0,12 : 6 ccm Wasser.

| Zeit | Respir. Zahl | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|
| 12 Uhr 10 Min. | 44 | | | Ende der Operation. |
| 1 - 14 - | | 220 | 102—115 | Normal. Deutliche Athmungscurve |
| 1 - 18 - | | 240 | 90—112 | |
| 1 - 19 - | | | | Eingabe von 0,9 Chloralhydr. in 9 ccm Wasser: |
| 1 - 20 - | 48 | | | Cornealreflex erhalten. |
| 1 - 23 - | | | | Eingabe von 0,25 Chloralhydrat in 5 ccm Wasser. |
| 1 - 24 - | | 240 | 84—100 | |
| 1 - 26 - | 32 | | | Kein Cornealreflex. |
| 1 - 44 - | | 280 | 76—92 | |
| 1 - 52 - | | 240 | 71—76 | Einfluss der Respiration auf die Curve geschwunden. |
| 1 - 53 - | | | | 1. Injection von Bulb. (= 0,02 : 1 ccm Wasser); starkes Sinken des Blutdrucks, Puls |
| 1 - 53,5 - | | 280 | 48—60 | |
| 1 - 54 - | | 240 | 67—74 | |

| Zeit | Respir. Zahl | Puls-zahl | Dyast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| | | | | welle länger. Beim Wiederanstieg des Drucks wird die normale Höhe nicht erreicht. |
| 1 Uhr 57 Min. | | 300 | 58—64 | 2. Injection. Danach Curve. |
| 2 - | | 260 | 49—62 | Die gleichen Erscheinungen. |
| 2 - 2 - | | | | 3. Injection. |
| 2 - 3 - | | 180 | 34—47 | Beträchtliche Pulsverlangsamung. |
| 2 - 4 - | | 200 | 40—53 | |
| 2 - 10 - | | 225 | 47—57 | |
| | | 240 | 50—60 | 4. Injection. |
| 2 - 11 - | | 260 | 34—50 | |
| 2 - 16 - | | | | 5. Injection ergiebt wiederum die früheren Erscheinungen; eine Curve wird nicht genommen. |
| 2 - 17 - | | 265 | 30—49 | Pulsverlangsamung. |
| 2 - 18 - | | 170 | 42—50 | |
| 2 - 19 - | | | | Puls etwas frequenter, Druck gestiegen. |
| 2 - 20 - | | | | 6. Inj. Pulsverlangsamung. |
| 2 - 21 - | | 160 | 30—44 | |
| 2 - 22 - | | 270 | 37—45. | |

XVII. 15. X. Kaninchen 1700 g schwer. Blutdruckversuch. Injection per Schlundsonde von 1,75 Chloralhydrat in 5 % wässriger Lösung. Intravenöse Injectionen einer 2 % Lösung von Bulbocapn. hydrochl. im Ganzen 0,14 : 7 ccm Aqua destill. Tracheotomie.

1 Uhr 10 Min. Ende der Operation.

| Zeit | Respir. Zahl | Puls-zahl | Dyast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 Uhr 12 Min. | 40 | | | |
| 1 - 13 - | | 216 | 110—145 | Normal. |
| 1 - 16 - | | | | Eingabe von 1,25 $C^2$ $cl^3$ OH in 25 ccm Wasser. |

| Zeit | Respir. Zahl | Puls-zahl | Diast. u. syst. Blutdruck | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|
| 1 - 18 - | | | | Blutdruck ist gesunken. |
| 1 - 21 - | 36 | | | |
| 1 - 27 - | | 240 | 86—112 | Cornealreflex fehlt. |
| 1 - 31 - | 28 | | | |
| 1 - 41 - | 30 | | | |
| 1 - 45 - | 30 | 288 | 70—90 | |
| 1 - 48 - | | 288 | 60—102 | |
| 1 - 51 - | 32 | | | |
| 1 - 54 - | | 276 | 60—104 | |
| 1 - 59 - | | | | Eingabe von 0,5 Chloralhydr. in 10 ccm Wasser. |
| 2 - 1 - | 28 | | | |
| 2 - 2 - | | 276 | 70—86 | 1. Injection (= 0,02 Bulb. hydr.) |
| | | | 12—60 | |
| | | 216 | 50—90 | |
| 2 - 11 - | | 264 | 60—80 | |
| 2 - 12 | | | | 2. Injection. Blutdruck sinkt. |
| 2 - 13 - | | 192 | 40—85 | |
| 2 - 14 - | | 240 | 68—88 | |
| 2 - 16 - | | 240 | 60—80 | |
| 2 - 17 | | | | 3. Injection. Die nämlichen Erscheinungen wie früher. |
| 2 - 17,5 - | | 168 | 37—77 | |
| 2 - 20 - | | 228 | 55—80 | |
| 2 - 23 - | | | | 4. Injection. |
| 2 - 4 - | | 156 | 44—72 | |
| 2 - 26 - | | 216 | 45—84 | |
| 2 - 28 - | | 144 | 40—78 | |
| 2 - 29 - | | 216 | 37—54 | 5. Injection. |
| 2 - 30 - | | 216 | 50—60 | |
| 2 - 31 - | | | | 6. Injection. |
| 2 - 32 - | | 168 | 40—75 | |
| | | 204 | 40—70 | |
| 2 - 35 - | | | | 7. Injection. |
| 2 - 36 - | | 144 | 40—70 | |
| 2 - 37 - | 28 | | | |
| 2 - 40 - | | 216 | 40—60. | |

Wie aus diesen Versuchen ersichtlich, sank auch hier ebenso wie bei den früheren Versuchen der Blutdruck unmittelbar nach oder schon während der Injection, um sich nach kurzer Zeit wieder zu heben. Während aber bei Versuchen mit normal reagirendem Gefässcentrum derselbe die Norm überschritt, fand dies bei diesen Versuchen nicht statt, sondern der Druck erhob sich höchstens bis zur ursprünglichen Höhe oder blieb selbst unter derselben.

Hiernach ist der Schluss gerechtfertigt, dass das Sinken des Blutdrucks als Contactwirkung der injicirten Substanz auf den Herzmuskel aufzufassen ist, während die nachfolgende die Norm überschreitende Blutdrucksteigerung auf eine erhöhte Gefässspannung zu beziehen ist, welche durch eine leichte Reizung des vasomotorischen Centrums bedingt ist.

## Zusammenfassung.

Subcutane Injectionen des Bulbocapninum hydrochloricum führten bei Fröschen schon in der Dose von 1 cgr deutliche Einwirkungen herbei. Dieselben bestanden zunächst in starker Parese, sodann in mehr oder weniger starken Krämpfen; daran schloss sich complete Lähmung; gleichzeitig sank die Herzkraft.

Was die Toxicität bei Fröschen betrifft, so gelang es erst bei einer Dose von 0,03 innerhalb 7 Stunden einen Stillstand des Herzens zu constatiren.

Bei Kaninchen war die Wirkung der subcutanen Injectionen eine ähnliche, aber weit schwächer und nur vorübergehender Art.

Es kam zu leichter Parese und zuweilen zu Krämpfen, ferner zu Herabsetzung der Puls- und Athmungsfrequenz, nie dagegen zu völliger Aufhebung der willkürlichen Bewegungen. Bei intravenösen Injectionen fand ein Sinken des Blutdrucks mit nachfolgendem Anstieg oft über die Norm statt.

Auf den Vagus wirkt das Bulbocapninum hydrochl. nicht.

Das Sinken des Blutdrucks beruht auf einer Contactwirkung auf das Herz, die nachfolgende Steigerung auf einer leichten Reizung des vasomotorischen Centrums. Die Toxicität des Alkaloids, ist bei Kaninchen sehr gering. Selbst bei intravenösen Gaben von 0,02 gelang es nicht einen Exitus herbeizuführen.

Schliesslich will ich noch erwähnen, dass auch das Corydalin, das andere Alkaloid Freunds und Josephys, Gegenstand physiologischer Untersuchungen durch Herrn Dd. med. Kramm geworden ist, aus denen bis jetzt hervorzugehen scheint, dass es eine bedeutend schwächere, wenn auch dem Bulbocapnin verwandte Wirkung hat. Es ist demnach mit Wahrscheinlichkeit das Bulbocapnin für das Hauptprinzip der Wurzelknollen der Corydalis zu halten.

---

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, an dieser Stelle Hrn. Geheimrath Prof. Dr. Liebreich sowie Hrn. Dr. Langgaard für die Anregung zu dieser Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei derselben meinen wärmsten Dank auszusprechen.

## Thesen.

I.

Die sogen. sympathische Nierenerkrankung ist eine aufsteigende suppurative Nephritis.

II.

Eine subcutane uncomplicirte Nierenverletzung führt nie spontan zur Eiterung.

III.

Die Statistik in der Naturwissenschaft hat nur in Verbindung mit gründlicher wissenschaftlicher Bildung einen practischen Werth.

## Lebenslauf.

Verfasser ALFRED MODE, mosaischer Religion, Sohn des Buchhändlers Hermann Mode, wurde am 8. Mai 1870 zu Berlin geboren, besuchte daselbst das Köllnische Gymnasium, bestand am 24. März 1888 das Abiturientenexamen, bezog im April 1888 die Berliner Universität, wo er in der medicinischen Facultät inscribirt wurde, absolvirte ebenda seine ganze Studienzeit, und bestand am 8. Februar 1890 die ärztliche Vorprüfung, am 3. März 892 das Tentamen medicum, am 17. März 1892 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser die Vorlesungen, Kliniken und Curse folgender Herren Professoren und Docenten:

A. Baginsky, v. Bergmann, du Bois-Reymond, Busch, Falk, Fritsch, Gerhardt, Gusserow, Guttmann, Hartmann, Hertwig, v. Hofmann (†), Horstmann, Jsrael, Jacobsohn (†), Krabbe, Leyden, L. Lewin, Mendel, Preyer, Rawitz, Remak, Rubner, E. Schmidt, F. E. Schulze, Schweigger, Schweninger, R. Virchow, Waldeyer, Westeimaier, Winter, Zuelzer.

Allen diesen Herren, seinen hochverdienten Lehrern, spricht Verfasser seinen wärmsten Dank aus.